

PCTWELTORGANISATION
INT'LINTERNATIONALE ANMELDUNG VER
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT

WO 9602539A1

Document FP5

Appl. No. 10/594,251

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 471/04, A61K 31/495 // (C07D
471/04, 221:00, 221:00)

A1

Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02641

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Juli 1995 (07.07.95)

(30) Prioritätsdaten:
P 44 25 650.7 20. Juli 1994 (20.07.94) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen
(DE).(72) Erfinder; und
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): BENDER, Wolfgang
[DE/DE]; Kaulbachstrasse 12, D-42113 Wuppertal (DE).
RÖBEN, Wolfgang [DE/DE]; Strässchen Siefen 30,
D-51467 Bergisch Gladbach (DE). PAESSENS, Arnold
[DE/DE]; Stremannstrasse 51, D-42781 Haan (DE).
BARTEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465
Bergisch Gladbach (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LT,
MX, NO, NZ, PL, RU, SI, SK, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Titel: SUBSTITUTED TRIAZOLYL METHYL PHENYL NAPHTHYRIDONES

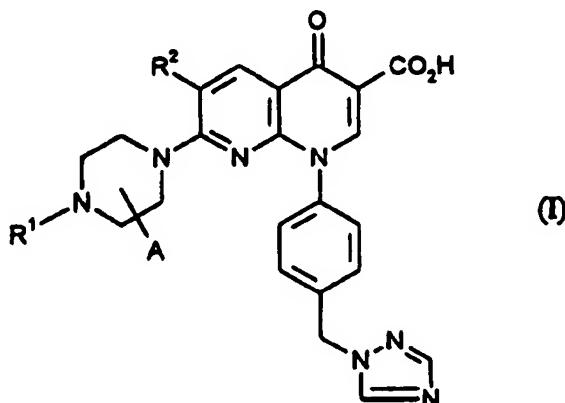
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE TRIAZOLYLMETHYLPHENYLNAPHTHYRIDONE

(57) Abstract

Novel substituted triazolyl methyl phenyl naphthyridones of general formula (I) in which A is hydrogen or methyl, R¹ is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl or pyrazinyl, which may be substituted triply identically or differently by nitro, trifluoromethyl, halogen, cyano, hydroxy or straight-chained or branched alkyl, acyl, alkoxy or alkylthio with up to 8 carbon atoms, R² is hydrogen or fluorine, process for their production and their use as medicaments, especially as antiviral agents.

(57) Zusammenfassung

Neue substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I), in welcher A für Wasserstoff oder Methyl steht, R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind, R² für Wasserstoff oder Fluor steht, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopftöpfen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

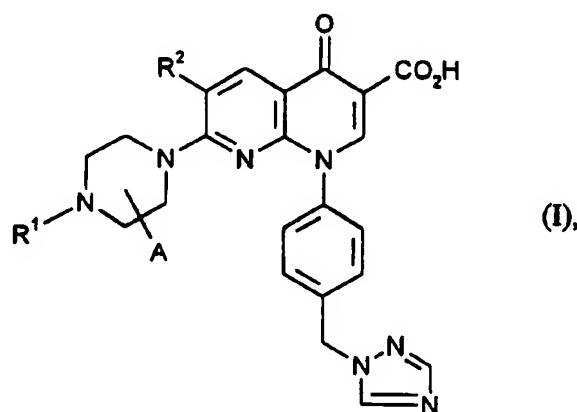
AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakzi	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Uzbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone, Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel.

5 Aus der Publikation EP 422 485 sind bereits antiviral wirksame Chinoloncarbonsäurederivate bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I),



10 in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Alkali-, Erdalkali, Silber- und 10 Guanidiniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

15 R¹ für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

20 und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

25 R¹ für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano,

- 3 -

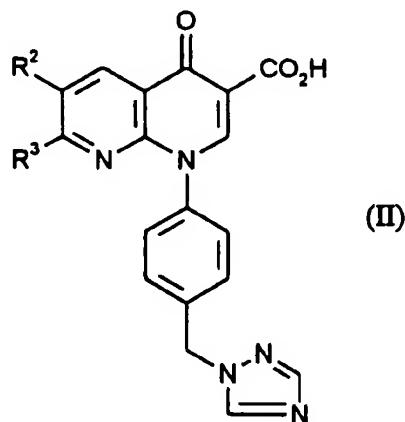
Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

5 Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



10 in welcher

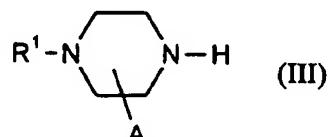
R^2 die oben angegebene Bedeutung hat

und

R^3 für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15

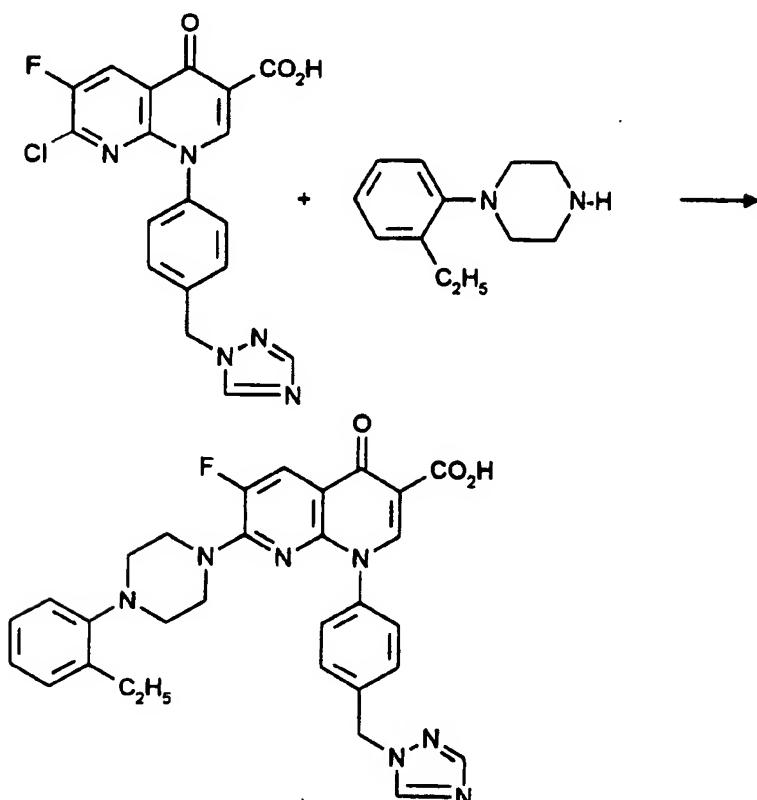


in welcher

A und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umgesetzt.

Das erfundungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Als Lösemittel eignen sich für alle Verfahrensschritte die üblichen inerten Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt organische Lösemittel wie Ether z.B. Diethylether, Dioxan oder

10 Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xyol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan, Essigester, Pyridin, Acetonitril, Triethylamin, N-Methylpyrrolidon, Anisol oder Picolin. Ebenso ist es möglich,

Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dimethylsulfoxid und Acetonitril.

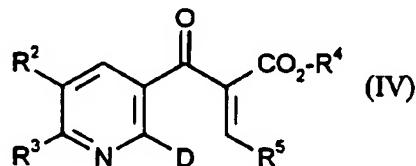
5 Als Basen für einzelne Reaktionsschritte eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören beispielsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Pyridin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder N-Methylpiperidin, oder bicyclische Amidine wie Diazabicyclo[2,2,3]octan, 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]-nonene-5 (DBN) oder 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]undecene-5 (DBU). Bevorzugt ist Diisopropylethylamin.

10 Die Basen werden im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol der entsprechenden Carbonsäure, eingesetzt.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0°C bis +160°C, bevorzugt von +0°C bis +140°C, durchgeführt.

15 Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können hergestellt werden, indem man zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



20 in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

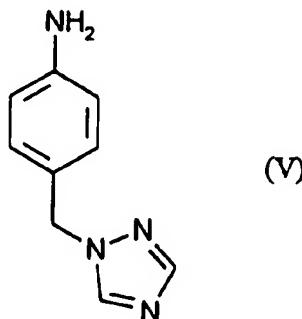
R^4 für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

R^5 für C_1 - C_4 -Alkoxy oder C_1 - C_4 -Dialkylamino steht,

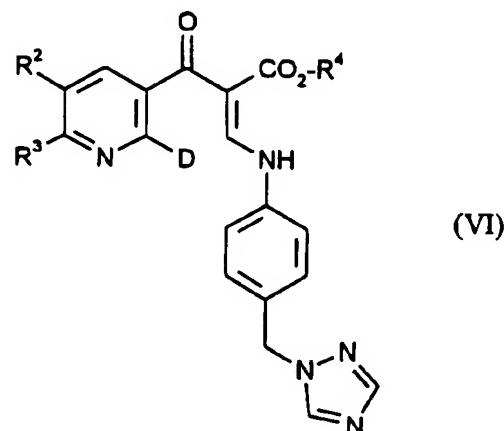
- 6 -

und

D für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Fluor steht,
 durch Umsetzung mit Aminen der allgemeinen Formel (V)



5 in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Ethanol,
 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

D, R² , R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben,

10 überführt, und in einem letzten Schritt in einem der oben aufgeführten Lösemittel und einer dort genannten Base, vorzugsweise DMF und K₂CO₃ cyclisiert,
 und die Ester verseift.

Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von +0°C bis +150°C, bevorzugt von +0°C bis +120°C, durchgeführt.

5 Im allgemeinen wird bei Normaldruck gearbeitet. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

10 Die Verseifung erfolgt im allgemeinen in einem Gemisch Eisessig / Wasser und in Anwesenheit einer anorganischen Säure, vorzugsweise Schwefelsäure oder Salzsäure, in einem Temperaturbereich von 50 - 100°C, vorzugsweise bei 100°C. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) und (V) sind an sich bekannt oder können nach publizierten Methoden hergestellt werden.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Überraschenderweise zeigten die erfindungsgemäßen Verbindungen Wirkung in Lentivirus infizierten Zellkulturen. Dies konnte am Beispiel des HIV-Virus gezeigt werden.

HIV-Infektion in Zellkultur

Der HIV-Test wurde mit geringen Modifikationen nach der Methode von Pauwels et al. [vgl. Journal of Virological Methods 20, (1988), 309-321] durchgeführt.

20 Normale menschliche Blutlymphozyten (PBL's) wurden über Ficoll-Hypaque angereichert und in RPMI 1640, 20% fötales Kälberserum mit Phythaemagglutinin (90µg/ml) und Interleukin-2 (40U/ml) stimuliert. Zur Infektion mit dem infektiösen HIV wurden die PBL's pelletiert und das Zellpellet wurde anschließend in 1ml HIV-Virusadsorptionslösung suspendiert und 1 Stunde bei 37 C inkubiert.

25 Die Virusadsorptionslösung wurde zentrifugiert und das infizierte Zellpellet in Wachstumsmedium aufgenommen, so daß 1×10^5 Zellen pro ml eingestellt waren. Die derart infizierten Zellen wurden zu 1×10^4 Zellen/Napf in die Näpfe von 96er Mikrotiterplatten pipettiert.

Die erste vertikale Reihe der Mikrotiterplatte enthielt nur Wachstumsmedium und Zellen, die nicht infiziert, aber ansonsten genauso wie oben beschrieben, behandelt worden waren (Zellkontrolle). Die zweite vertikale Reihe der Mikrotiterplatte erhielt nur HIV-infizierte Zellen (Viruskontrolle) in Wachstumsmedium. Die

5 übrigen Näpfe enthielten die erfindungsgemäßen Verbindungen in unterschiedlichen Konzentrationen, ausgehend von den Näpfen der 3. vertikalen Reihe der Mikrotiterplatte, von der die Prüfsubstanzen in 2er Schritten 2¹⁰fach verdünnt wurden.

Die Testansätze wurden so lange bei 37°C inkubiert, bis in der unbehandelten 10 Viruskontrolle die für das HIV typische Syncytienbildung auftrat (zwischen Tag 3 und 6 nach Infektion), die dann mikroskopisch ausgewertet wurde. In der unbehandelten Viruskontrolle resultierten unter diesen Testbedingungen etwa 20 Syncytien, während die unbehandelte Zellkontrolle keine Syncytien aufwies.

15 Die IC₅₀-Werte wurden als diejenigen Wirkstoffkonzentrationen bei den behandelten und infizierten Zellen ermittelt, bei der 50% (ca. 10 Syncytien) der virusinduzierten Syncytien durch die Behandlung mit der erfindungsgemäßen Verbindung unterdrückt waren.

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen HIV infizierte Zellen vor der virusinduzierten Zellzerstörung schützen.

Bsp.-Nr.	IC ₅₀ (µM)
9	0,15
12	0,2
16	0,2
5 20	0,1
21	0,3
27	0,03
28	0,05
29	0,03
10 31	0,08
33	0,15
34	0,06
43	0,05
44	0,3
15 50	0,05
52	0,04

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, hervorgerufen durch Retroviren, in der Human- und Tiermedizin dar.

20 Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

- 1.) Die Behandlung und Prophylaxe von menschlichen Retrovirusinfektionen.
- 2.) Für die Behandlung oder Prophylaxe von durch HIV I (Virus der humanen Immundefizienz; früher HTLV III/LAV genannt) und HIV II verursachten Erkrankungen (AIDS) und den damit assoziierten Stadien wie ARC (AIDS

- 10 -

related complex) und LAS (Lymphadenopathie-Syndrom) sowie der durch dieses Virus verursachten Immunschwäche und Encephalopathie.

3.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe einer HTLV-I oder HTLV-II Infektion.

5 4.) Für die Behandlung oder die Prophylaxe des AIDS-carrier Zustandes (AIDS-Überträger-Zustand).

Als Indikationen in der Tiermedizin können beispielsweise angeführt werden:

Infektionen mit

10 a) Maedi-visna (bei Schafen und Ziegen)
b) progressivem Pneumonievirus (PPV) (bei Schafen und Ziegen)
c) caprine arthritis-encephalitis Virus (bei Schafen und Ziegen)
d) Zwoegerziekte Virus (bei Schafen)
e) infektiösem Virus der Anämie (des Pferdes)
f) Infektionen verursacht durch das Katzenleukämievirus
15 g) Infektionen verursacht durch das Virus der Katzen-Immundefizienz (FIV)
h) Infektionen verursacht durch das Virus der Affen-Immundefizienz (SIV)

Bevorzugt werden aus dem Indikationsgebiet in der Humanmedizin die oben aufgeführten Punkte 2, 3 und 4.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

25 Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 1 bis 100mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 1 bis 30mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

Erläuterungen zum experimentellen Teil:**DC-Systeme****Stationäre Phase**

Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254, 5 x 10 cm, Schichtdicke 0,25 mm,
5 Art.-Nr. 5719.

Mobile Phasen: (im Test als "DC-System")

I: CH_2Cl_2 / MeOH 9:1

II: CH_2Cl_2 / MeOH 95:5

III: NH_3 / CH_2Cl_2 / MeOH 0,2:9:1

10 IV: Essigsäure / CH_2Cl_2 / MeOH 0,2:9:1

V: CH_2Cl_2 / MeOH 10:1

VI: Toluol / Ethanol 5:1

VII: Petrolether / Essigester 6:1

VIII: NH_3 / CH_2Cl_2 / MeOH 2:80:20

15 IX: Essigsäure / CH_2Cl_2 / MeOH 0,1:10:1

HPLC-System I:

Säule Nucleosil 120-5 C 18, 5 μm , 125 x 4 mm Eluens;

A = 0,01 M H₃PO₄, B = Acetonitril

Eluentenprogramm:

20 0-1 min: 10% B

1-9 min: Gradient mit 10% B/min

9-13 min: 90% B

Fluß: 2 ml/min, Raumtemperatur

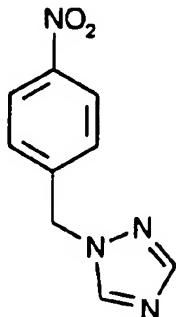
5 μl , Probenmenge ca 1 mg/ml

25 Detektion: UV-Diodenarray bei 210 nm

Die Retentionsindices beziehen sich auf eine Reihe homologer 2-Alkanone
(Methyl-n-alkylketone): C₃ = 300, C₄ = 400, C₁₆ = 1600

AusgangsverbindungenBeispiel I

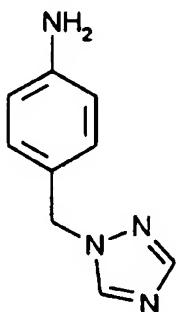
1-(4-Nitrobenzyl)-1H-1,2,4-triazol



5 99,2 g (0,58 mol) 4-Nitrobenzylchlorid und 40,0 g (0,58 mol) 1H-1,2,4-Triazol werden mit 162 g (1,17 mol) Kaliumcarbonat in 1000 ml Aceton zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der erkaltete Ansatz wird filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Toluol heiß extrahiert. Aus dem Filtrat kristallisiert das Produkt nach Abkühlen auf Raumtemperatur aus. Man saugt ab,
 10 wäscht mit Diethylether nach und trocknet im Hochvakuum.
 Ausbeute: 83 g (70% d.Th.)
 DC-System VI: $R_f = 0,30$
 MS-EI: $m/z 205 (M+H)^+$

Beispiel II

15 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol



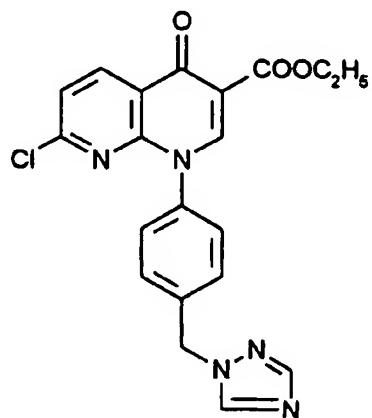
- 14 -

10,9 g (53,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 200 ml Essigsäureethylester gelöst. Nach Zugabe von 4 g Pd/C (10% Pd, Aldrich) wird der Ansatz 4,5 Stunden bei einem Wasserstoffdruck von 3,5 bar hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit 100 ml Essigsäureethylester nachgewaschen.

5 Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.
 Ausbeute: 8,8 g (94% d.Th.)
 DC-System VI: $R_f = 0,23$
 10 MS-EI: $m/z = 175$ ($M+H$)⁺

Beispiel III

7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



15 a) (2,6-Dichlornicotinoyl)malonsäurediethylester

Man legt 7,21 g (0,075 mol) Magnesiumchlorid bei 0°C in 75 ml absolutem Acetonitril vor und tropft unter Eisbadkühlung 12,12 g (0,075 mol) Malonsäurediethylester zu. Anschließend werden 15,34 g (0,150 mol) Triethylamin bei 0°C zugetropft, nach 60 minütigem Nachrühren werden bei 0°C 17,0 g (0,075 mol) 2,6-Dichlornicotinsäurechlorid (Helvita Chimica Acta 59, 222 (1976)) zugetropft und unter Erwärmung auf Raumtemperatur über Nacht nachgerührt. Es wird mit 80 ml 18%iger Salzsäure versetzt und mit Methyl-tert.butylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

b) (2,6-Dichlornicotinoyl)essigsäureethylester

Der rohe (2,6-Dichlornicotinoyl)-malonsäurediethylester wird in 45 ml Wasser mit 90 mg p-Toluolsulfonsäure 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Es wird mit Methylenechlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 14,2 g (72% d.Th. über zwei Schritte).

c) 2-(2,6-Dichlornicotinoyl)-3-ethoxyacrylsäureethylester

43 g (0,162 mol) des Produktes von b) werden in 38,1 g (0,26 mol) Orthoameisensäureethylester und 42,4 g (0,42 mol) Essigsäureanhydrid zwei Stunden auf 150-160°C erwärmt. Alle leicht flüchtigen Bestandteile werden im Hochvakuum bei einer Badtemperatur bis 100°C abdestilliert und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Rohausbeute: 50,5 g

d) 2-(2,5-Dichlornicotinoyl)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenylamino]-acrylsäureethylester

7 g (0,022 mol) des unter c) erhaltenen Produktes und 3,8 g (0,022 mol) 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol (Beispiel II) werden in 40 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 9,7 g Rohprodukt

DC-System VI: $R_f = 0,32$

26,0 g (0,058 mol) des bei d) erhaltenen Produktes werden mit 9,5 g (0,066 mol) Kaliumcarbonat in 140 ml Dimethylformamid vier Stunden auf 80°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, das ausgefallene Produkt isoliert und bei ca. 100°C getrocknet.

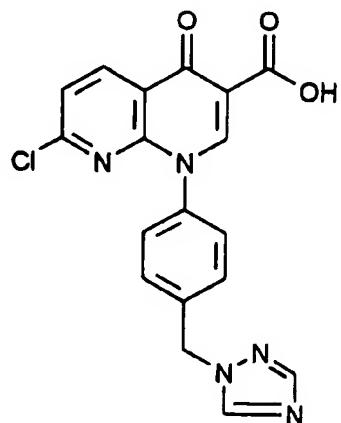
Ausbeute: 18,7 g (78% d.Th.)

Schmp.: 253-256°C

DC-System VI: $R_f = 0,27$

Beispiel IV

7-Chlor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

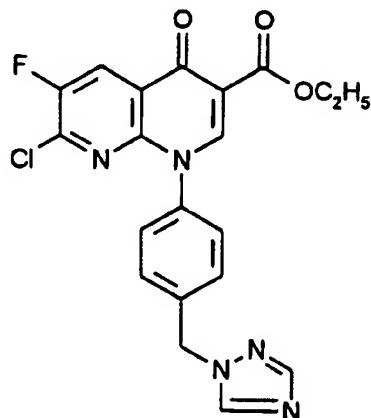


5 4 g (9,76 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 50 ml eines Gemisches aus 12 Teilen Eisessig, 8 Teilen Wasser und 1 Teil konzentrierter Schwefelsäure zweieinhalb Stunden bei einer Temperatur von 100°C gerührt. Man lässt auf Raumtempeatur kommen und röhrt den Ansatz in 500 ml eiskaltem Wasser ein. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 3,46 g (86% d.Th.)
 DC-System V: $R_f = 0,17$
 (+)FAB-MS: m/z 382 (M+H)

Beispiel V

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureethylester



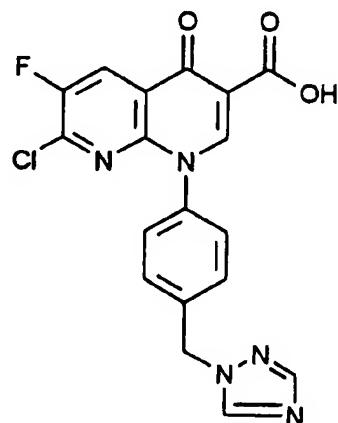
5 a) 2-(2,5-Dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenylamino]-acrylsäureethylester

9,7 g (0,029 mol) 3-Ethoxy-2-(2,5-dichlor-4-fluor-nicotinoyl)-acrylsäureethylester (hergestellt analog Beispiel IIIc aus 2,6-Dichlor-7-fluornicotinylmalonsäureethyl-ester und Orthoameisensäureethylester) und 5,0 g (0,029 mol) 1-(4-Aminobenzyl)-1H-1,2,4-triazol (Beispiel II) werden in 60 ml Ethanol drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.
 Ausbeute: 13,5 g Rohprodukt
 DC-System VI: $R_f = 0,36$

13,3 g (28 mmol) des unter a) erhaltenen Produktes werden mit 5,0 g (36 mmol) Kaliumcarbonat in 70 ml Dimethylformamid vier Stunden auf 100°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und das ausgefallene Produkt isoliert. Es wird bei ca 100°C getrocknet.
 Ausbeute: 10,8 g (85% der Theorie)
 Schmelzpunkt: 225-228°C
 20 DC-System VI: $R_f = 0,27$

Beispiel VI

7-Chlor-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



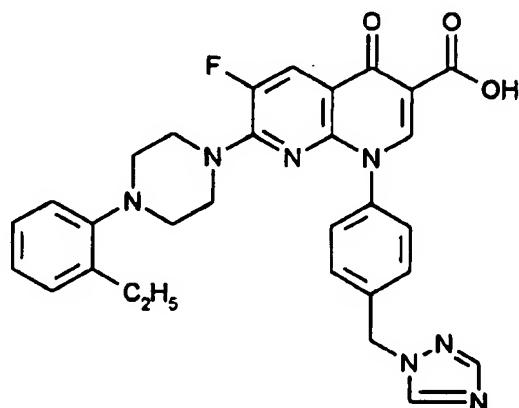
5 4,88 g (11,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 50 ml eines Gemisches aus 12 Teilen Eisessig, 8 Teilen Wasser und 1 Teil konzentrierter Schwefelsäure 3 Stunden bei einer Temperatur von 95°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und tropft unter heftigem Rühren schnell 500 ml Wasser zu. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsiccator über Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 4,41 g (97% d.Th.)
 DC-System V: $R_f = 0,11$
 (+)FAB-MS: m/z 400 (M+H)

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-ethyl)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure

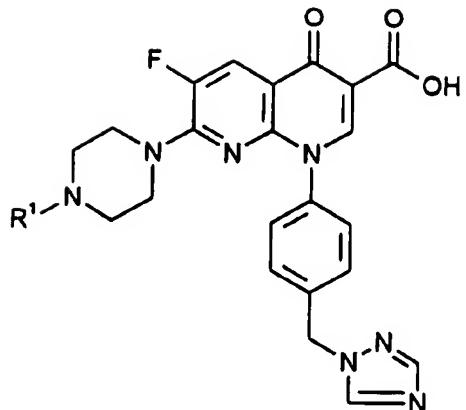
5



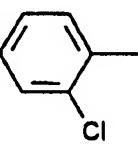
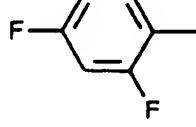
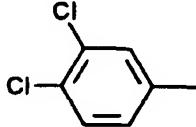
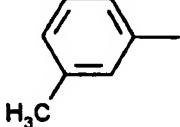
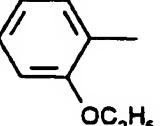
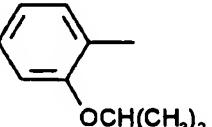
400 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden mit 380 mg (2 mmol) o-Ethylphenylpiperazin und 523 μ l (3 mmol) Diisopropylethylamin in 8 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden bei 100°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und versetzt den Ansatz mit 30 ml Wasser. Das Rohprodukt wird abgesaugt und nochmals mit 30 ml Wasser verrührt. Man filtriert ab, wäscht mit Ether nach und trocknet den Rückstand am Hochvakuum.
 10 Ausbeute: 442 mg (80% d.Th.)
 DC-System IX: $R_f = 0,61$
 (+)FAB-MS: m/z 554 (M+H)

15 Die in der nachstehenden Tabellen 1 und 2 aufgeführten Beispiele wurden analog Beispiel 1 aus der Verbindung des Beispiels VI und dem entsprechenden Piperazinderivat hergestellt. Die verwendeten Arylpiperazine sind käuflich (Aldrich, Janssen, Emka) oder können nach bekannten Methoden erhalten werden.

- 20 -

Tabelle 1:

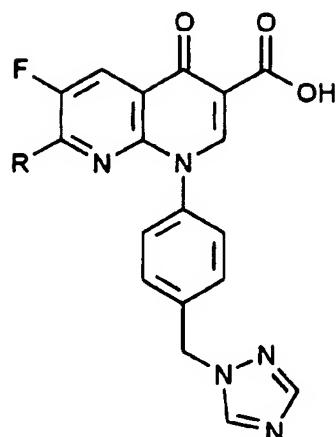
Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
2		m/z 544 (M+H)	IX: 0,40
3		m/z 556 (M+H)	IX: 0,65
4		m/z 556 (M+H)	IX: 0,55
5		m/z 556 (M+H)	IX: 0,39

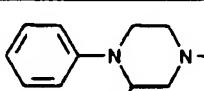
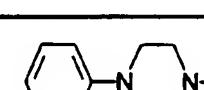
Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
6		m/z 560 (M+H)	IX: 0,39
7		m/z 562 (M+H)	IX: 0,46
8		m/z 594 (M+H)	IX: 0,41
9		m/z 540 (M+H)	IX: 0,41
10		m/z 570 (M+H)	IX: 0,41
11		m/z 584 (M+H)	IX: 0,44

- 22 -

Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
12		m/z 551 (M+H)	IX: 0,39
13		m/z 572 (M+H)	IX: 0,62
14		m/z 527 (M+H)	IX: 0,48

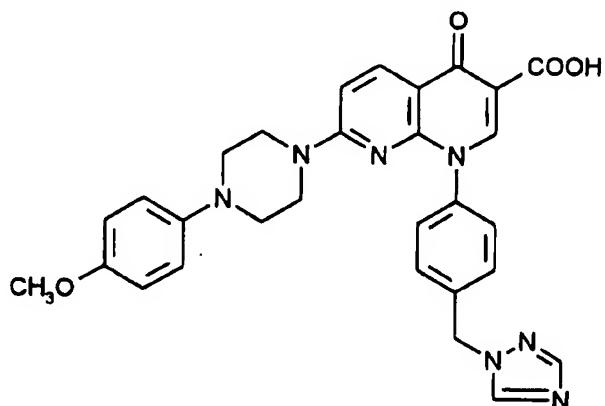
Tabelle 2:



Bsp.-Nr.	R	(+)-FAB-MS	DC-System / R _f -Wert
15		m/z 540 (M+H)	IX: 0,43
16		m/z 554 (M+H)	IX: 0,49

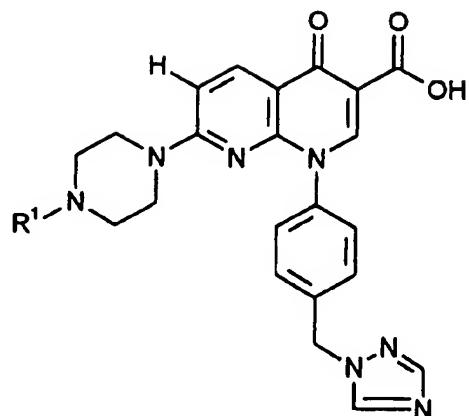
Beispiel 17

7-[4-(4-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl-1,4-dihydro-4-oxo-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure



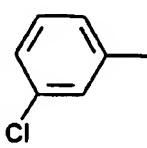
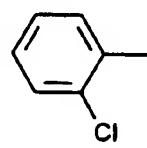
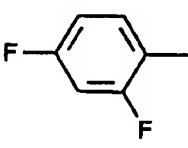
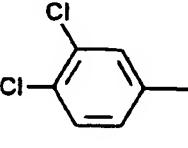
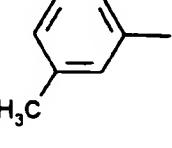
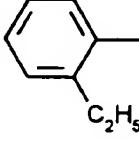
5 191 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden mit 229 mg (1 mmol) 1-(4-Methoxy)-phenyl-piperazin Hydrochlorid und 0,4 ml (4 eq) Diisopropyl-ethylamin in 2 ml Dimethylsulfoxid 2 Stunden bei 110°C gerührt. Man lässt auf Raumtemperatur kommen und saugt den gebildeten Produktniederschlag ab. Der Rückstand wird zuerst mit Diethylsulfoxid und dann mit Wasser ausgerührt. Man wäscht mit Diethylether nach und trocknet im Hochvakuum.
 10 Ausbeute: 202 mg (75% d.Th.)
 DC-System V: $R_f = 0,49$
 (+)FAB-MS: m/z 538 (M+H)

15 Die in den nachstehenden Tabellen 3 und 4 aufgeführten Beispiele werden analog Beispiel 17 aus der Verbindung des Beispiels IV und den entsprechenden Piperazinderivaten hergestellt. Die verwendeten Arylpiperazine sind käuflich (Aldrich, Janssen, Emka) oder können nach bekannten Methoden erhalten werden.

Tabelle 3:

Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
18		m/z 526 (M+H)	V: 0,46
19		m/z 538 (M+H)	V: 0,48
20		m/z 538 (M+H)	V: 0,41
21		m/z 542 (M+H)	V: 0,51

- 26 -

Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
22		m/z 542 (M+H)	V: 0,37
23		m/z 542 (M+H)	V: 0,45
24			V: 0,46
25			V: 0,37
26			V: 0,46
27		m/z 536 (M+H)	V: 0,43

- 27 -

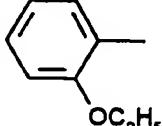
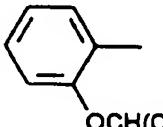
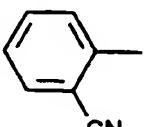
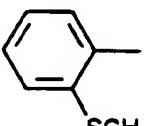
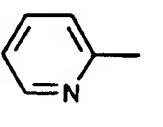
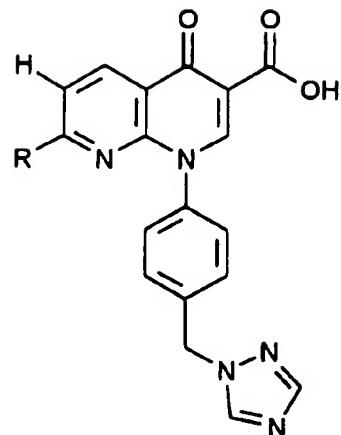
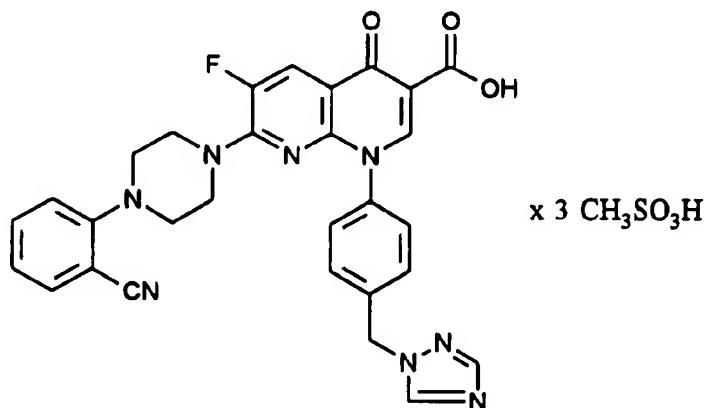
Bsp.-Nr.	R ¹	(+) FAB-MS	DC-System/R _f -Wert
28		m/z 552	V: 0,42
29			V: 0,42
30			V: 0,46
31			V: 0,40
32			V: 0,41

Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	R	(+)FAB-MS	DC-System / R _f -Wert
33		m/z 522 (M+H)	V: 0,42
34			V: 0,41

Beispiel 35

6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-cyano)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure Trimethansulfonat



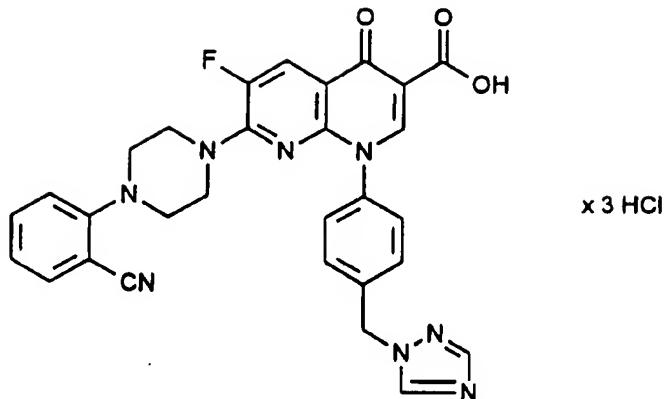
5 9,5 mg (17,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden in 1 ml Dichlormethan gelöst und mit 51,8 ml einer einmolaren Lösung von Methansulfonsäure in Diethylether versetzt. Die Mischung wird mit 5 ml Methanol verdünnt und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals mit Dichlormethan / Ether koevaporiert, in Diethylether verrieben, abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum über Kaliumhydroxid getrocknet.

10 Ausbeute: 10,3 mg (71% d.Th.)
 (+) FAB-MS: m/z 551 (M+H)

Beispiel 36

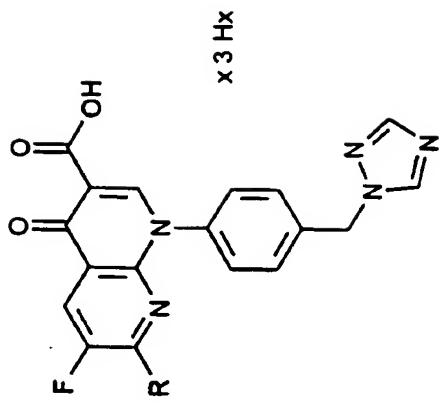
15 6-Fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-cyano)phenylpiperazin-1-yl)-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)phenyl]-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure Trihydrochlorid

- 30 -



12,4 mg (22,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden in 1 ml
Dichlormethan gelöst und mit 67,4 μ l einer 1 molaren Lösung von trockenem
Chlorwasserstoffgas in Diethylether versetzt. Die erhaltene Suspension wird mit 10
5 ml Methanol verdünnt und am Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mehrmals
mit Dichlormethan / Diethylether koevaporiert, dann in Diethylether suspendiert,
abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und im Hochvakuum über
Kaliumhydroxid getrocknet.
Ausbeute: 11,9 mg (80% d.Th.)
10 (+) FAB-MS: m/z 551 (M+H)

Tabelle 5:

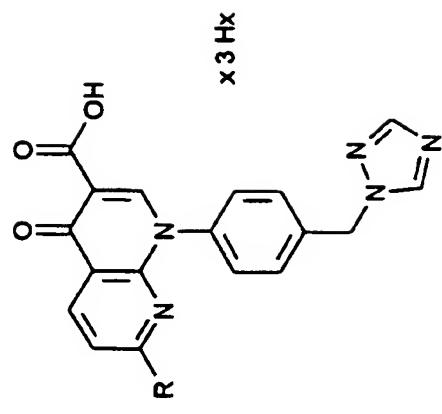


Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+)-FAB-MS	Summenformel / Molgewicht
		HCl	9	m/z 540 (M+H)	C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 HCl
37	H ₃ C				
38	H ₃ C		CH ₃ SO ₃ H	9 m/z 540 (M+H)	C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 CH ₃ SO ₃ H

Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+) FAB-MS	Summenformel / Molgewicht
39		HCl	15	m/z 540 (M+H)	C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 HCl
40		CH ₃ SO ₃ H	15	m/z 540 (M+H)	C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ x 3 CH ₃ SO ₃ H
41		HCl	16	m/z 554 (M+H)	C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₃ x 3 HCl
42		HCl	1	m/z 554 (M+H)	C ₃₀ H ₂₈ FN ₇ O ₃ x 3 HCl

Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+) FAB-MS m/z 554 (M+H)	Summenformel / Molgewicht $C_{30}H_{28}FN_7O_3 \times 3 CH_3SO_3H$
43	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	CH_3SO_3H	1		
44	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	HCl	10	$m/z 570 (M+H)$	$C_{30}H_{28}FN_7O_4 \times 3 HCl$ MW 677
45	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	HCl	7	$m/z 562 (M+H)$	$C_{28}H_{22}F_3N_7O_3 \times 3 HCl$ MW 669
46	<chem>CC(C)c1ccccc1</chem>	HCl	14	$m/z 527 (M+H)$	$C_{27}H_{23}FN_8O_3 \times 3 HCl$ MW 733

Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+)-FAB-MS	Summenformel / Molgewicht
47		HCl	11	m/z 584 (M+H)	C ₃₁ H ₃₀ FN ₇ O ₄ x 3 HCl MW 691
48		HCl	8	m/z 594 (M+H)	C ₂₈ H ₂₂ Cl ₂ FN ₇ O ₃ x 3 HCl MW 702
49		HCl	13	m/z 572 (M+H)	C ₂₉ H ₂₆ FN ₇ O ₃ S x 3 HCl MW 679

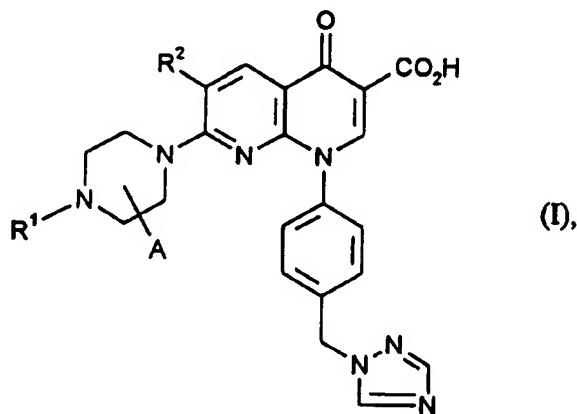
Tabelle 6:

Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+)-FAB-MS m/z 538 (M+H)	Summenformel / Molgewicht C ₂₉ H ₂₇ N ₇ O ₄ x 3 HCl MW 647
50	OCH ₃	HCl	20		
51	CH ₃	HCl	33	m/z 522 (M+H)	C ₂₉ H ₂₇ N ₇ O ₃ x 3 HCl MW 631

Bsp.-Nr.	R	Hx	Edukt Bsp.-Nr.	(+)-FAB-MS	Summenformel / Molgewicht
52	OC_2H_5	HCl	28	m/z 552 (M+H)	$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_4 \times 3 \text{ HCl}$ MW 661
53	C_2H_5	HCl	27	m/z 536 (M+H)	$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3 \times 3 \text{ HCl}$ MW 645

Patentansprüche

1. Substituierte Triazolylmethylphenylnaphthyridone der allgemeinen Formel (I),



5 in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

10 R¹ für Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R² für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

15 A für Wasserstoff oder Methyl steht,

R¹ für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor,

Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

5 und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

A für Wasserstoff oder Methyl steht,

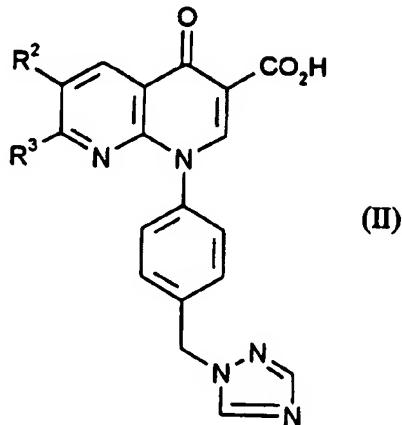
10 R^1 für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Nitro, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht,

und deren Hydrate und Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

15 4. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



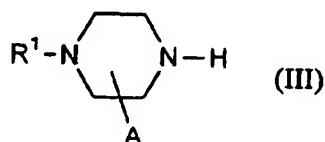
in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

und

5 R^3 für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

A und R^1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10 in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Säurefängern umgesetzt.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen aus den Ansprüchen 1 bis 3.

- 40 -

6. Verwendung der Verbindungen aus den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von antiviral wirksamen Arzneimitteln.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 95/02641

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/495 // (C07D471/04, 221:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 422 485 (BAYER AG.) 17 April 1991 cited in the application see claims ----	1-6
P,X	DE,A,43 03 657 (BAYER AG.) 11 August 1994 see the whole document -----	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 September 1995

Date of mailing of the international search report

12.09.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. SB18 Patentlaan 2
NL - 2280 LIV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epn nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No	
PCT/EP 95/02641	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-422485	17-04-91	DE-A-	3934082	18-04-91
		CA-A-	2027204	13-04-91
		JP-A-	3133960	07-06-91
		US-A-	5217972	08-06-93
		US-A-	5300643	05-04-94
DE-A-4303657	11-08-94	AU-B-	5314894	11-08-94
		CA-A-	2115021	10-08-94
		EP-A-	0612731	31-08-94
		JP-A-	6271570	27-09-94
		NZ-A-	250823	27-04-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02641

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D471/04 A61K31/495 // (C07D471/04, 221:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEBEHNE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 422 485 (BAYER AG.) 17.April 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-6
P,X	DE,A,43 03 657 (BAYER AG.) 11.August 1994 siehe das ganze Dokument -----	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siche Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'I' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenharung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. September 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12. 09. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.O. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02641

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-422485	17-04-91	DE-A- 3934082 CA-A- 2027204 JP-A- 3133960 US-A- 5217972 US-A- 5300643	18-04-91 13-04-91 07-06-91 08-06-93 05-04-94
DE-A-4303657	11-08-94	AU-B- 5314894 CA-A- 2115021 EP-A- 0612731 JP-A- 6271570 NZ-A- 250823	11-08-94 10-08-94 31-08-94 27-09-94 27-04-95